

УДК 616.728.2–002–053.9:57.083.3(477)

## Порушення імунного статусу і їх роль у відхиленнях регуляції запалення у хворих на інволютивний коксартроз

В.А. Філіпенко, Б.М. Шевцов, Ф.С. Леонтєва

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України», Харків

*Deviations in the cellular and humoral links of the immune system of patients with involutive (age-dependent) coxarthrosis at different stages of the disease course were studied and their part in the regulation of an inflammatory reaction in the hip joint was revealed. It was found out that humoral factors of immunity were mostly those factors, which determined the direction of destructive-inflammatory manifestations in the intercellular matrix of the hip joint structures.*

*Изучены отклонения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы больных с инволютивным (возрастзависимым) коксартрозом на разных сроках течения заболевания и определена их роль в регуляции воспалительной реакции в тазобедренном суставе. Установлено, что факторами, определяющими направление деструктивно-воспалительных проявлений в межклеточном матриксе структур тазобедренного сустава, являются преимущественно гуморальные факторы иммунитета.*

**Ключові слова:** інволютивний коксартроз, імунний статус, запалення

### Вступ

Остеоартроз (ОА) є найбільш розповсюдженою формою суглобової патології, однією з причин хронічного больового синдрому, передчасної втрати працездатності та розвинення інвалідності [7, 13, 14]. Значний відсоток від загальної кількості випадків ОА займає його локальний прояв у кульшовому суглобі — коксартроз (КА). За даними різних авторів, хворі на КА складають від 25 до 77% пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними ураженнями суглобів [5, 10]. З огляду на це і не зменшується потреба в його діагностиці та лікуванні [1, 6].

До недавнього часу КА було прийнято вважати патологією, у патогенезі якої не беруть участі імунорегуляторні механізми і для якої не є характерними будь-які аутоімунні реакції. Проте, як з'ясувалося, зумовлений віковими порушеннями та дією низки руйнівних чинників тривалий дегенеративно-дистрофічний процес у суглобах, що супроводжується у більшості випадків проявами вторинного запалення, призводить до утворення аутоантигенів, до порушення антигенного гомеостазу, сенсibiliзації організму хворого, утворення аутореактивних Т-лімфоцитів та ускладнення перебігу захворювання [1, 3]. До сукупності загальнопатологічних процесів, що відбуваються у випадку

інволютивного коксартрозу в організмі і впливають на стан сполучної тканини, відносяться запалення та імунопатологічні процеси [7, 15].

Такий запальний процес відзначається порушенням визрівання клітинних елементів сполучної тканини (фібробластів, фіброцитів, хондробластів, тканинних макрофагів, тканинних базофілів (лаброцитів), плазматичних клітин) [16], їх нормального фізіологічного кількісного співвідношення, а також порушенням секреторної активності, зокрема макрофагів і тканинних базофілів, які за допомогою синтезу низки медіаторів запалення, регуляторних цитокінів і білків гострої фази забезпечують імунопатогенез запального процесу.

У літературі, присвяченій патогенезу ОА та, зокрема залежному від віку, або інволютивному, коксартрозу (ІКА), міститься недостатньо даних стосовно імунних порушень і вкрай мало повідомлень щодо їх ролі в механізмі регуляції запального процесу в разі даної патології. Також дуже обмеженими є відомості щодо заходів корекції імунного статусу пацієнтів з ІКА в комплексі з хондромодулювальною та протизапальною терапією.

Разом з тим існуючі навіть нечисленні дані про зрушення балансу в ланках імунної системи [1, 3, 11] дають підставу вважати, що вони ускладнюють

перебіг ІКА, сприяють його прогресуванню та можуть зумовлювати сприятливий фон для розвинення післяопераційних паропротезних інфекційних ускладнень і нестабільності ендопротезів кульшового суглоба. З огляду на зазначене можна зробити висновок, що продовжує існувати потреба у подальшому дослідженні дисрегуляторних проявів в імунній системі хворих, з'ясуванні їх значення в розладах регуляції запальної реакції та обґрунтуванні напрямку раціональної імунокорекції.

*Мета роботи* — дослідити порушення в клітинній і гуморальній ланках імунної системи хворих на інволютивний коксартроз на різних стадіях перебігу захворювання, визначити роль її чинників у регуляції запального процесу в суглобах.

## Матеріал і методи

Матеріалом для дослідження імунологічних показників була кров 14 хворих на ІКА I–II стадії та 25 хворих на ІКА III–IV стадії за Келегреном і Лоуренсом [7], які проходили лікування в клініці відділу патології суглобів ДУ «ПХС ім. проф. М.І. Ситенка АМН України». Дослідження кінетики білків гострої фази гаптоглобіну та церулоплазміну проводили в сироватці крові пацієнтів зазначених груп. Вік хворих — від 49 до 71 року. Імунологічні показники сироватки крові визначали в період високої вираженості больових відчуттів захворювання до хірургічного втручання на суглобі. Усі обстежені пацієнти в анамнезі життя заперечували наявність у них уродженої патології та травматичних ушкоджень кульшового суглоба. Для порівняння значень показників імунної системи хворих обстежено також сироватку крові 18 дорослих осіб (7 чоловіків та 11 жінок) віком від 41 до 65 років без травматичних ушкоджень опорно-рухової системи, онкопатології, аутоімунної патології, алергійних та інфекційних захворювань, осередків інфекційного запалення.

Дослідження вмісту імуноглобулінів класів А, G та М проводили фотометричним методом на імуноферментному аналізаторі «АІФ-Ц-01С» з використанням моноспецифічних сироваток проти імуноглобулінів [4].

Рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові визначали осадженням у 3,5% розчині поліетиленгліколю (6000 Да) на спектрофотометрі СФ-46. Вивчення спонтанної міграції лімфоцитів і тканинносpezifічної сенсibiliзації до колагенів хрящової тканини та бактеріальних антигенів проводили згідно з капілярною модифікацією Ю.П. Делевського методу Т.М. Кримкіної та Л.В. Ковальчук [12].

Визначення складу субпопуляцій Т-лімфоцитів проводили за допомогою еритроцитарних діагностикумів «Анти-CD<sub>3</sub>», «Анти-CD<sub>4</sub>», «Анти-CD<sub>8</sub>» та «Анти-CD<sub>25</sub>» виробництва НВЛ «Гранум» (м. Харків) за інтенсивністю розеткоутворення Т-лімфоцитів з еритроцитами за допомогою адсорбованих моноклональних антитіл проти рецепторів CD<sub>3+</sub>, CD<sub>4+</sub>, CD<sub>8+</sub>, CD<sub>25+</sub>.

Параметри вмісту білків гострої фази (БГФ) визначали: вміст гаптоглобіну — риваноловим методом, шляхом вибіркової преципітації комплексів Нр-Нв [8]; рівень вмісту церулоплазміну досліджували за допомогою Р-фенілендіамінового методу Равина [9].

Для встановлення вірогідних відмінностей у процесі аналізу цифрових показників було застосовано статистичні розрахунки результатів досліджень, з використанням прикладного пакету Statsoft Statistica 6,0 for Windows, який базується на методі варіаційної статистики Fisher&Student.

## Результати і їх обговорення

Як засвідчили результати обстеження імунного статусу хворих у зазначених групах, найбільш динамічним серед показників гуморального імунітету у осіб з ІКА як I–II, так і III–IV стадій виявився вміст циркулюючих імунних комплексів, а з боку клітинного імунітету — рівень спонтанної міграції лімфоцитів. Зазначені показники вірогідно перевищували верхню межу референтного інтервалу нормальних значень, у той час як у групі умовно здорових осіб вони не виходили за межі інтервалу референтних величин (табл. 1). Рівень міграції лімфоцитів у присутності сполучнотканинних антигенів (компонентів колагену хряща та синовіальної оболонки) вірогідно перевищував показники осіб контрольної групи як при I–II, так і III–IV стадіях захворювання. Водночас рівень міграції лімфоцитів у присутності колагену хряща у пацієнтів з I–II стадією ІКА ще й був вірогідно вищим за такий у осіб з III–IV стадіями захворювання (табл. 1). Це може свідчити про гіперпродукцію лімфокінів (інтерлейкіну-2, фактору некрозу пухлин  $\alpha$ ) і проти-запальних регуляторних цитокінів (інтерлейкінів 4 та 10, інтерферону  $\alpha$ ), які продукуються тканинними макрофагами, регуляторними Т-лімфоцитами та Т-хелперами 2 типу, і вказувати на активізацію специфічної імунної відповіді переважно за гуморальним типом (шляхом посилення синтезу антитіл до антигенів-продуктів деструкції фіброзної тканини і хрящових структур суглоба) [2].

Вивчення кінетики вмісту гаптоглобіну та церулоплазміну в сироватці крові хворих на коксартроз

**Таблиця 1.** Динаміка показників клітинного та гуморального імунітету у хворих на коксартроз у залежності від стадії захворювання (M±m)

| Групи хворих                               | Субпопуляції Т-лімфоцитів, % |            |            |                      | Циркулюючі імунні комплекси, ум. од. | Імуноглобуліни, г/л |           |           | Спонтанна міграція лімфоцитів (LIF) | Рівень міграції лімфоцитів з антигенами, ум. од. |                             |                         |
|--|------------------------------|------------|------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------|-----------|-----------|-------------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------|
|  | Т-загальні                   | Т-активні  | Т-хелпери  | Т-кілери / супресори |                                      | Ig G                | Ig A      | Ig M      |                                     | кістковий  | хрящовий                    | синовіальна оболонка    |
| Контрольна група (n=18)                    | 54,4±5,8                     | —          | 32,6±5,3   | 21,8±2,2             | 53,3±6,1                             | 10,5±0,9            | 2,6±0,7   | 1,1±0,2   | 1,05±0,11                           | 1,14±0,13  | 0,9±0,06                    | 0,75±0,08               |
| Хворі на коксартроз I–II стадії (n = 14)   | 60,75±3,55                   | 39,0±3,79  | 41,75±2,80 | 19,0±2,38            | 105,50±18,24 <sup>1)</sup>           | 8,96±0,41           | 1,92±0,12 | 1,15±0,04 | 1,52±0,14 <sup>1)</sup>             | 1,20±0,11  | 1,91±0,06 <sup>1)</sup>     | 1,22±0,11 <sup>1)</sup> |
| Хворі на коксартроз III–IV стадії (n = 25) | 67,68±2,75                   | 42,80±1,78 | 47,68±2,92 | 19,50±1,64           | 100,66±8,89 <sup>1)</sup>            | 10,85±0,84          | 2,21±0,07 | 1,28±0,04 | 1,47±0,07 <sup>1)</sup>             | 1,16±0,05  | 1,19±0,05 <sup>1), 2)</sup> | 1,1±0,07 <sup>1)</sup>  |

Примітка: <sup>1)</sup> P<0,01 — у порівнянні з контрольною групою; <sup>2)</sup> P<0,05 — у порівнянні з групою хворих на коксартроз I–II стадії

на різних стадіях його перебігу показало неухильний вірогідний ріст їх концентрацій у міру прогресування захворювання щодо їх значень у осіб контрольної групи (табл. 2), що вказувало на зростання інтенсивності запальної реакції.

Водночас вміст БГФ у крові пацієнтів з I–II стадією ІКА не відрізнявся від їх величин у осіб контрольної групи, а ступені вірогідності відмінностей концентрацій гаптоглобіну та церулоплазміну на більш пізніх стадіях захворювання від величин цих показників у осіб контрольної групи були суттєвими (табл. 2). Це вказувало на активацію як механізмів протективного імунітету, так і переважно регуляторної функції імунної системи пацієнтів шляхом посилення синтезу тканинними макрофагами різноманітних вазоактивних медіаторів, хемокинів і прозапальних цитокінів (ФНПа, інтерлейкінів ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-17) з мобілізацією імунокомпетентних клітин в осередок структурних зрушень і посиленням інтенсивності запальної реакції [7]. Остання розповсюджувалася на фіброзно-тканинні та навколосуглобові структури і виявлялась у вигляді помірної лейкоцитарної, переважно лімфоїдної, інфільтрації, мікроциркуляторного розладу та набряку, що обмежував об'єм рухів у суглобі і спричиняв больові відчуття [13, 15].

Як видно з даних імунологічних обстежень хворих з ІКА (табл. 1), тяжких імунодефіцитних станів з глибокими порушеннями клітинної або гуморальної ланки імунної системи у цієї категорії пацієнтів не зареєстровано. Здебільшого у них відзначено порушення регуляторної функції імунної відповіді, а також викривлення регуляції запальної реакції у вигляді формування гіперчутливості уповільненого типу до компонентів деструкції хрящових структур, синовіальної оболонки та до антигенів бактеріального генезу (головним чином екзотоксинів мікробів кокових родин і синьогнійної палички). Такі дисрегуляторні прояви показують порушення функцій імунокомпетентних клітин: у тканинних макрофагів — секреторної та антигенпрезентуючої функції, у Т-лімфоцитів-хелперів 2 типу — секреторної функції і прискорення спонтанної міграції. Макрофаги посилюють синтез низки медіаторів, прозапальних цитокінів і ферментів, які забезпечують підтримку функції запального осередку, знижують синтез кількох факторів росту, у тому числі фактора росту фібробластів (PDGF), стимулюють проліферацію регуляторних Т-лімфоцитів, пролонгують активацію тканинних базофілів (тим самим підтримують і посилюють вже наявну гіперчутливість) і сприяють хронізації запалення [2, 17].

**Таблиця 2.** Вміст білків гострої фази в сироватці крові хворих на коксартроз у залежності від стадії захворювання

|                    | Контрольна група<br>n = 18 | I–II стадія коксартрозу<br>n = 14 | III стадія коксартрозу<br>n = 12 | IV стадія коксартрозу<br>n = 13 |
|--------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Гаптоглобін, г/л   | 0,70±0,06                  | 0,81±0,06                         | 1,07±0,07 <sup>1)</sup>          | 1,54±0,11 <sup>2)</sup>         |
| Церулоплазмін, г/л | 0,22±0,015                 | 0,31±0,04                         | 0,45±0,05 <sup>1)</sup>          | 0,68±0,055 <sup>2)</sup>        |

Примітка: <sup>1)</sup> P<0,01 у порівнянні з контрольною групою; <sup>2)</sup> P<0,001 у порівнянні з контрольною групою

## Висновки

У випадку інволютивного коксартрозу характерною була активація імункомпетентних клітин, що реагують на зазначені сполучнотканинні та бактеріальні антигени з переважанням гуморального типу реакції (Т-хелперів 2 типу, моноцитів периферійної крові та тканинних макрофагів). Отже, саме гуморальні фактори головним чином визначають напрямок запально-деструктивних процесів на рівні міжклітинного матриксу тканин кульшового суглоба і скеровують пошук тактики необхідної імункорекції та її раціонального поєднання з хондропротекторною та протизапальною терапією.

## Література

1. Иммунологические аспекты диагностики и лечения заболеваний крупных суставов / В.В. Базарный, О.В. Бердюгина, Н.С. Петрович и др.: мат. VII Всерос. научной конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2003» // Мед. иммунология. — 2003. — Т. 5, № 3–4. — С. 390–391.
2. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. — М.: Бино, 2008. — 240 с.
3. Бердюгина О.В. Иммунологический мониторинг резорбции костной ткани при эндопротезировании крупных суставов / О.В. Бердюгина, В.В. Базарный // Клин. лаб. диагностика. — 2003. — № 11. — С. 39–43.
4. Гамалея Н.Б. Сравнение двух методов определения Ig G, A, M (спектрофотометрия и радиальная иммунодиффузия) / Н.Б. Гамалея, Н.А. Мандрюк // Клин. лаб. диагностика. — 1994. — № 1. — С. 6–7.
5. Гурьев В.Н. Коксартроз и его оперативное лечение / В.Н. Гурьев. — Таллинн: Валгус, 1984. — 341 с.
6. Современные подходы к диагностике и лечению остеоартроза / А.И. Дядык, Н.И. Шпилева, И.И. Здиговская и др. — Донецк, 2005. — 32 с.
7. Казимирко В.К. Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев. — Киев: Морион, 2006. — 175 с.
8. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник в 2 т. / В.С. Камышников. — Т.1. Определение содержания гаптоглобина в сыворотке крови риваноловым методом. — Минск: Интерсервис, 2003. — С. 68–71.
9. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник в 2 т. / В.С. Камышников. — Т.1. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови р-фенилендиаминовым методом. — Минск: Интерсервис, 2003. — С. 74–75.
10. Лоскутов А.Е. Классификации диспластического коксартроза у взрослых / А.Е. Лоскутов, Т.А. Зуб, О.А. Лоскутов // Ортопед. травматол. — 2010. — № 2. — С. 83–87. — ISSN № 0030-5987.
11. Проблема диагностики аутоиммунного процесса при заболевании суставов / Е.Л. Матвеева, О.Л. Кармацких, О.К. Чегуров и др.: мат. VI Всерос. научной конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2002» // Мед. иммунология. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 206.
12. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник; под ред. А.И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 1999. — Т. 2. — С. 307.
13. Остеоартроз. Консервативная терапия; под ред. Н.А. Коржа, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
14. Поворознюк В.В. Остеоартроз: современные принципы лечения / В.В. Поворознюк // Здоров'я України. — 2003. — С. 26–27.
15. Серов В.В. Общепатологические процессы как категория общей патологии человека / В.В. Серов // Патологическая анатомия; под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. — М., 1988. — С. 11.
16. Чепелева М.В. Особенности иммунного статуса пациентов с дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава / М.В. Чепелева, Е.А. Волокитина, О.Л. Кармацких // Медицинская иммунология. — 2004. — Т. 6, № 3–5. — С. 407.
17. Belotsky S.M. Regulatory factors in different clinical equivalents of inflammation / S.M. Belotsky, E.V. Guzu, V.A. Karlov et al. // Inflammation. — 1990. — № 14. — P. 663–667.

Стаття надійшла до редакції 28.09.10